

ОТЗЫВ

официального оппонента д.х.н., профессора Османова В.К. о диссертационной работе Давыдова Дениса Александровича на тему «Фотоиницированные перегруппировки ароматических азидов в 2-аминопиридины с участием нуклеофилов», представленной на соискание ученой степени кандидата наук по специальности

1.4.3. – Органическая химия (химические науки).

Цель работы.

Диссертационная работа Давыдова Д. А., представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук, посвящена разработке новых методов синтеза производных 2-(ариламино)никотиновой кислоты на основе фотоиницированной реакции арилазидов с нуклеофилами. Такие соединения находят применение для синтеза широкого спектра биологически активных молекул с потенциальными антибактериальными, противовирусными, противоаллергическими, противоопухолевыми и противовоспалительными свойствами.

Наиболее известными методами синтеза производных 2-(ариламино)никотиновой кислоты являются реакции 2-хлорникотиновой кислоты с анилинами в присутствии оснований, или в условиях реакции Ульмана. Эти реакции требуют длительного нагрева, использования неэкологичных растворителей и катализаторов и часто характеризуются невысокими выходами целевых продуктов.

В отличие от этих методов, разрабатываемый в диссертационной работе подход, основанный на использовании фотоиницированных реакций перегруппировки ароматических азидов в нуклеофильных средах, имеет целый ряд важных преимуществ и до настоящего времени практически не апробирован. Он позволяет осуществлять синтез N-замещенных 2-аминоникотинатов из относительно простых исходных соединений за небольшое число стадий в мягких условиях.

В связи с этим разработка новых методов синтеза замещенных 2-аминопиридинов является актуальной научной задачей, а актуальность выбора объектов исследования не вызывает сомнений.

Объем и структура диссертации.

Диссертация имеет традиционную структуру и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 149 страницах машинописного текста,

содержит 89 схем, 22 рисунка и 6 таблиц. Список цитируемой литературы включает 256 наименований.

Во **введении** сформулирована актуальность темы, цели и основные задачи диссертационной работы, ее научная и практическая значимость. Давыдов Д. А. обосновывает выбор объектов исследования, выдвигает выносимые на защиту положения.

Литературный обзор, занимающий 53 страницы, состоит из 6 разделов, которые включают в себя литературные данные о фотохимических реакциях ароматических азидов и их интермедиатов, реакциях ароматических нитренов, внутримолекулярных превращениях азидов, образовании и перегруппировках азепинов. В последнем, 6 разделе рассматриваются различные варианты реакций циклогептатриенов, тропонов и 1,4-бензодиазепинов, сопровождающихся сужением семичленных ненасыщенных циклов.

Из анализа литературных данных следует, что реакции сужения 3*H*-азепинов могут приводить к образованию производных пиридина, однако примеры образования в этих реакциях производных 2-(ариламино)никотиновой кислоты неизвестны вообще.

В главе **“Обсуждение результатов”**, занимающей 33 страницы, представлены полученные автором результаты по синтезу и установлению структуры 2-(ариламино)никотинатов, получаемых в реакциях фотоиницированных перегруппировок эфиров 2-азидобензойной кислоты. Помимо экспериментальных исследований диссертантом проведено квантово-химическое исследование перегруппировки азепина в пиридин. Из полученных результатов видно, что автором проделана большая кропотливая работа по разработке общих стратегий и отдельных методов синтеза изучаемых соединений.

В главе **“Экспериментальная часть”** приведены методики синтеза и физико-химические характеристики для всех полученных автором соединений. Сама экспериментальная часть изложена понятно и подробно.

Выводы, сформулированные на основании второй и третьей части, вполне обоснованы.

Список литературы, включающий 256 наименований, оформлен по правилам ГОСТа, предъявляемым к квалификационным работам.

Научная новизна и значимость диссертационной работы заключается в следующем:

1. Разработан одnoreакторный метод синтеза замещенных 2-аминопиридинов при фотоиницируемой реакции арилазидов с замещёнными ариламинами.
2. Изучена фотоиницированная перегруппировка 2 - азидобензойной кислоты в 2-((2-карбоксифенил)амино)-6-формилникотиновую кислоту в слабоосновных условиях. Показано, что реакция протекает в две фотохимические стадии: через нуклеофильное присоединение

полученного *in situ* бензо[с]изоксазол-3(1*H*)-она к фотогенерированному 1,2-дидегидроазепину.

3. Установлено влияние электронных эффектов заместителей в ариламине и арилазиде на направление протекания изучаемых реакций и установлены ограничения на возможность получения в таких реакциях производных 2-(ариламино)никотиновой кислоты.

4. В ходе работы впервые синтезированы и выделены различные целевые соединения – производные N-арилзамещенных 2-аминоникотинатов, 2-анилино-3*H*-азепины и бензо[с]изоксазол-3(1*H*)-оны. Полученные результаты и разработанные методики синтеза, содержат важную информацию для дальнейших исследований как в области органического синтеза в целом, так и в области синтеза производных 2-аминопиридина, в частности.

Обоснованность и достоверность результатов и выводов диссертационной работы Давыдова Д. А. не вызывают сомнений. В ходе выполнения исследования были использованы современные методологические приёмы и методики органического синтеза международного уровня. Структуры всех синтезированных в работе соединений подтверждены с применением современных физико-химических методов анализа – РСА, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии.

При изучении диссертационной работы и автореферата Давыдова Д. А. принципиальных недостатков не обнаружено, однако **имеются замечания и уточняющие вопросы** терминологического плана:

1. В литературном обзоре следовало бы кратко рассмотреть основные методы получения производных 2-(ариламино)никотиновой кислоты и других N-замещенных аминопиридинов, достоинства, недостатки основные проблемы, возникающие при их использовании. Такой анализ позволил бы более четко обосновать актуальность диссертационной работы.

2. В качестве замечания следует отметить, что диссертант не указал, какие из полученных им соединений являются новыми, полученными впервые, а какие соединения были известны ранее. Для ранее известных соединений следовало бы сопоставить сложность их получения по разработанному в работе методу с другими, ранее описанными в литературе.

3. В тексте на странице 74 диссертации говорится, что “увеличение содержания воды приводит к гидролизу натриевой соли азида с увеличением доли его молекулярной формы, что приводит к повышению выходов 3*H*-азепин-2-он-3-карбоновой кислоты **2a**...”. Однако из графика на рисунке 2.10. видно, что такое увеличение происходит только при увеличении содержания воды с 10 до 60%, а затем выход соединения **2a** начинает уменьшаться.

4. Подпись под схемой 9 автореферата и 2.10 диссертации “Влияние карбонильной группы в *орто*-положении азида” не соответствует информации приведенной на схеме. В действительности схема отражает влияние не карбонильной группы, а стерического фактора

(размера алкильного радикала в карбоксильной группе сложноэфирного заместителя) в азиде.

5. Из 3 анилинов, использованных в реакциях, приведенных на схеме 6 автореферата и 2.7. диссертации, анилин **4e** с трифторметокси-группой должен обладать наименьшей нуклеофильностью. Однако его использование позволяет достичь максимального выхода никотината **5bc**. Не понятно, как данный результат подтверждает гипотезу о нуклеофильном катализе перегруппировки азепина в пиридин.

6. Предпринимались ли попытки экспериментально подтвердить предложенный в схеме 13 автореферата и 2.15 диссертации механизм фотоинициированной перегруппировки арилазидов в 2-аминопиридины? Например, зафиксировать образование метанола методом ГЖХ?

Все высказанные замечания носят скорее дискуссионный характер. Они не являются принципиальными, не снижают ценности выполненного научного исследования и не уменьшают общего хорошего впечатления от диссертационной работы.

Заключение о соответствии диссертации требованиям Положения о порядке присуждения учёных степеней. Диссертация. Давыдова Д. А. является законченным фундаментальным научным трудом. Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Следует отметить, что автореферат и диссертационная работа написана научным литературным языком и оформлена в соответствии с нормативными требованиями и очень легко читается.

По материалам диссертационной работы опубликовано 3 статьи в рецензируемых журналах из списка изданий, рекомендованных ВАК и индексируемых в базах Web of Science и Scopus, для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата наук. Диссертационная работа Давыдова Д. А. прошла серьезную апробацию, ее результаты докладывались и обсуждались на 6 научных конференциях различного уровня.

Диссертационная работа по своим целям, задачам, содержанию, научной новизне и методам исследования соответствует паспорту специальности 1.4.3. – Органическая химия в пунктах: 1. Выделение и очистка новых соединений, 2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования и 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

По актуальности поставленных задач, объему проведенных исследований, а также по значимости и новизне полученных результатов диссертационная работа Давыдова Д. А. «Фотоинициированные перегруппировки ароматических азидов в 2-аминопиридины с

участием нуклеофилов» полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 N 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, как научная квалификационная работа, а ее автор Давыдов Денис Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия (химические науки).

Профессор кафедры «Производственная безопасность,
экология и химия» Нижегородского государственного
технического университета им. Р.Е. Алексеева, д.х.н., доцент
(1.4.3. - Органическая химия)

21.08.2025



Османов Владимир Кимович

Контактная информация:

ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева»

603950, г. Нижний Новгород, ул. Минина, 24.

Тел.: 8-9030543705; e-mail: tantalovk@yandex.ru

Подпись Османова В.К. заверяю:

Ученый секретарь НГТУ им. Р.Е. Алексеева

к.т.н., доцент



И.Н. Мерзляков